

AB

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-012580

(43)Date of publication of application : 16.01.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/59

A61K 31/59

A61K 31/59

(21)Application number : 07-125894

(71)Applicant : CHUGAI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 26.04.1995

(72)Inventor : YAMAMOTO YOSHIZO
SATO KATSUHIKO

(30)Priority

Priority number : 06112007

Priority date : 27.04.1994

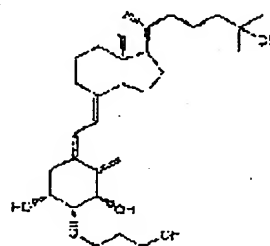
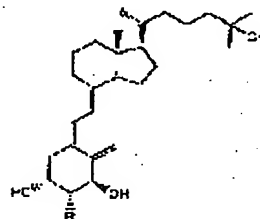
Priority country : JP

(54) SYNOSTOSIS PROMOTOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a synostosis promotor containing a specific active vitamin D and its derivative as active ingredients, promoting bone-repairing step after extension of bone, cut of bone, fracture, etc., and useful for shortage of treating period and prevention and treatment for re-fracture.

CONSTITUTION: This synostosis promotor contains a compound of formula I [R is H, a (substituted)lower alkyl or a (substituted)lower alkyloxy] as an active ingredient. The compound of formula I includes e.g. 2 β -(3-hydroxypropyloxy)-1- α -25-dihydroxyvitamine D3 of formula II. The agent is preferably administered as oral agent or by systemic administration of injection, but can be locally injected into a part to be treated. The dose is preferably 0.0001-100 μ g/kg as the active ingredient.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

01.11.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-12580

(43) 公開日 平成8年(1996)1月16日

(51) Int.Cl.⁶
A 6 1 K 31/59

識別記号 庁内整理番号
A B J
A D F
A D T

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-125894

(22) 出願日 平成7年(1995)4月26日

(31) 優先権主張番号 特願平6-112007

(32) 優先日 平6(1994)4月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003311

中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

(72) 発明者 山本 吉蔵

鳥取県米子市上後富1-10-30

(72) 発明者 佐藤 克彦

静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外

製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外6名)

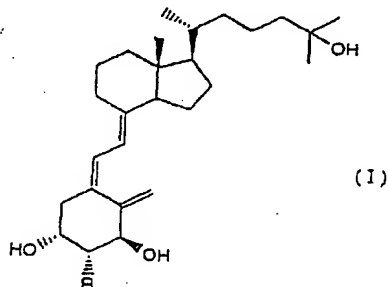
(54) 【発明の名称】 骨癒合促進剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式

【化1】

るいは再発防止などのより積極的な治療に非常に有用である。



(式中、Rは水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、または置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基を示す) で表される化合物を有効成分として含有する骨癒合促進剤。

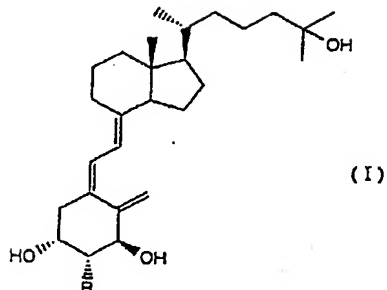
【効果】 本発明の活性型ビタミンDおよびその誘導体を有効成分として含有する薬剤は、骨延長、骨切りあるいは骨折、骨欠損など、骨組織の破壊を伴う疾患の治療あ

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式 (I)

【化1】



(式中、Rは水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、または置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基を示す)で表される化合物を有効成分として含有する骨癒合促進剤。

【請求項2】Rが水素原子、または水酸基で置換されている低級アルキルオキシ基であることを特徴とする請求項1記載の骨癒合促進剤。

【請求項3】Rが水酸基で置換されている低級アルキルオキシ基であることを特徴とする請求項1記載の骨癒合促進剤。

【請求項4】Rが3-ヒドロキシプロピルオキシ基であることを特徴とする請求項1記載の骨癒合促進剤。

【請求項5】骨延長における骨癒合を促進することを特徴とする請求項1記載の骨癒合促進剤。

【請求項6】骨切り術後の骨癒合を促進することを特徴とする請求項1記載の骨癒合促進剤。

【請求項7】骨折後の骨癒合を促進することを特徴とする請求項1記載の骨癒合促進剤。

【請求項8】骨移植後の骨癒合を促進することを特徴とする請求項1記載の骨癒合促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、骨癒合促進剤に関する。さらに詳しくは骨延長、骨切り、骨折、骨移植後の、特に骨延長あるいは骨切り後の骨修復過程を促進することで治療期間を短縮、あるいは再骨折を予防し治療効果を発揮する薬剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】骨延長は、脚長差が大きい患者、小人症などの生来の短肢、あるいは事故等により骨の成長が著しく障害された骨変形をきたした患者等に対し、その補正ならびに矯正を目的として行われる。骨延長は、延長する側の骨に骨切りを施した後、特殊な器具を装着して目的とする長さまで延長を行うものであり、従来様々な方法が考案され臨床に適用されてきた。例えば、繰り返しの骨切りと髄内釘固定、骨幹部骨切り術、あるいは骨切りおよび骨移植の併用等である。現在では創外固定器

2

を用いて徐々に延長する方法が一般的である。

【0003】創外固定器を用いる場合、器具の種類あるいはその手技について様々な考案がされており、術者によって方法が異なる。しかし、基本的には創外固定器を装着した後、骨切りを行い時間をかけて徐々に伸展することで脚の延長等を行うことに関しては共通である。骨延長時には、スクリューあるいは鋼線刺入部における細菌感染、化膿性関節炎、神経血管障害、関節拘縮、変形性関節症等の合併症が観られることがあるが、その大部分は予防可能である。しかし、先天性疾患やくる病等に関連した延長部の骨癒合不全や治療期間中に発生する骨折等、予後が思わしくない合併症が散見できる。また、骨延長開始から治療終了まで半年ないし一年程度を有し、その間創外固定器を装着しなければならないため患者への負担が大きい。従って、骨癒合を促進すること、あるいは再骨折を予防することでリハビリ期間を含めた治療期間を短くすることが最大の福音となる。

【0004】一方、骨延長は創外固定器の改良に伴い、より効果が高い方法へと改善され発達してきた。それに伴い、同じ創外固定器を用いて他の分野でもその応用が種々考案され実用化されてきた。外傷、感染、腫瘍切除等の結果生じた大きい部分欠損の再建を目的としたbone transportがその代表的なものであるが、骨幹端部一骨幹部の骨腫瘍の治療にも応用され、効果をあげている。いずれの応用に際しても骨延長と同様の問題が生じる。現在、骨癒合を促進することでこれらの症状を改善する治療法はまだない。さらに、本発明の薬剤のようなビタミンD誘導体はカルシウム代謝調節作用、腫瘍細胞などの増殖抑制作用、分化誘導作用、免疫調節作用などの作用を有することが知られているが、これらの作用は骨癒合と直接関係を有するものではない。また、ビタミンD誘導体が骨癒合に有効であることを示唆する報告も存在しない。

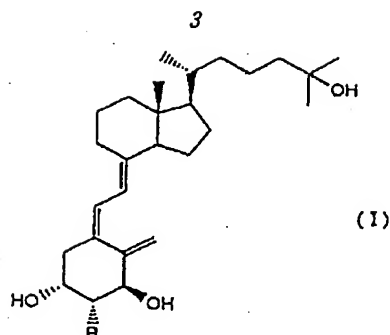
【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、骨延長・骨切り等における治療過程において骨癒合を促進することでより効果のある薬剤を提供するものであり、また、この薬剤により治療期間において生じる再骨折などを防止し、予後を安定させようとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式 (I)

【化2】



(式中、Rは水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、または置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基を示す)で表される化合物を有効成分として含有する骨癒合促進剤に関する。

【0007】本発明の化合物は例えば、特開昭61-267549号公報記載の方法で合成できる。

【0008】本発明において置換基とは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基などを示し、好ましくは水酸基である。

【0009】低級アルキル基とは炭素数1から6の直鎖また分岐鎖状のアルキル基を示す。このような低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。

【0010】低級アルキルオキシ基とは炭素数1~6のアルキルオキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基などが挙げられる。

【0011】水酸基で置換されている低級アルキルオキシ基の水酸基の数は1が好ましく、さらにこの水酸基は炭素鎖の末端に置換しているものが好ましい。たとえば、2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基などがあげられ、好ましくは3-ヒドロキシプロピルオキシ基があげられる。

【0012】骨癒合促進剤とは、骨延長、骨切り、骨折、骨移植後などの骨修復過程を促進することなどで治療期間を短縮、あるいは再骨折を予防することなどで治療効果を発揮する薬剤を意味し、詳しくは骨癒合を促進する薬剤、再骨折を予防する薬剤または骨欠損部の修復を促進する薬剤を意味する。

【0013】骨延長は前述のごとく骨切りした後、創外固定器等器具を用い徐々に骨の伸展を行うものであり、骨延長部分には空隙(欠損)が形成される。その空隙の中心部に近い部分は徐々に繊維性の組織で充填され、やがて軟骨様の組織に置き換わり、さらに骨組織に置換し治癒する。また、空隙の外側に近い部分は骨膜由来の骨細胞の増殖により覆われ、やがて伸展された骨切り面同士が架橋して管状の骨構造を呈するようになる。以上、大

4

まかに分けて二種類の機構により骨の空隙は埋まり、骨が再構築される。骨が再構築された時点をもって創外固定器を除去し治療が完了したとみなされるが、最大の問題は骨が荷重(体重)に耐えられるだけの強度を有するかどうかである。そのため、ある程度骨癒合が進展した時点で創外固定器を装着したままで徐々に荷重をかけ、十分な強度をもった骨を再構築しようとするのが一般的である。しかし、十分な強度を確保しない時点から荷重をかけてゆくのであるから、転倒や不用意な荷重により再骨折することがある。また、若齢の患者であれば予後は問題ないことが多いが、特に老齢あるいは病的に予後が悪い患者の場合、何らかの方法で治癒を促進してやることが重要である。

【0014】再骨折の予防には、転倒などの予期せぬ事態を除いては力学的強度を増加させることで予防できる。力学的強度の増加は、軟組織から硬組織(骨組織)への変化過程を促進すること、欠損部分に形成された骨にミネラル分(多くはハイドロキシアパタイトを主成分とする)を付加することで単位骨当たりの力学的強度を増加させてやることで解決できる。

【0015】一方、治療時に問題となるのはその治療期間が長期にわたることである。これは、予後の長期化と治療費の高額化等で患者に対し精神的あるいは物質的(主に金銭的)な苦痛を与え、患者自身のみならず家族の、ひいては国家的な負担が増大することにつながる。その様な不利益の軽減には治療期間の短縮化が必須の命題である。この問題の解決にも治療期間の短縮、すなわち治癒の促進が期待できれば申し分ない。

【0016】本発明における活性型ビタミンD誘導体の骨延長あるいは骨切り後の治癒促進過程の促進に対する有用性は次のようにして確認できる。すなわち、骨延長あるいは骨切り後の治癒の過程はX線による写真撮影により視覚的に確認でき、薬剤の効果については薬剤投与群と非投与群との間のX線所見の差により明確に区別できる。特に、実施例に後述するウサギの骨延長モデルは実験室レベルで薬剤の効果を確認でき、しかもウサギの骨組織はヒトと同じ構造を有していることから、ヒトにおける治癒過程を忠実に再現できると期待される。

【0017】また、骨延長あるいは骨切り後の治癒過程に対する薬剤の効果は、二重X線を用いた骨量測定装置によって、欠損部位に形成された骨へのハイドロキシアパタイトの集積具合(骨量)を測定することで確認できる。さらに、骨欠損部位に形成された骨の強度あるいは癒合度は力学的強度測定装置により数値的に確認できる。

【0018】本発明の剤形としてはビタミンD類の通常の製剤方法により製造される経口剤の他に、例えば水系の溶剤を主成分とした注射剤も可能である。本発明の薬剤の投与方法としては、経口剤あるいは注射剤を全身投与するのが好ましいが、場合によって治療対象部位へ局

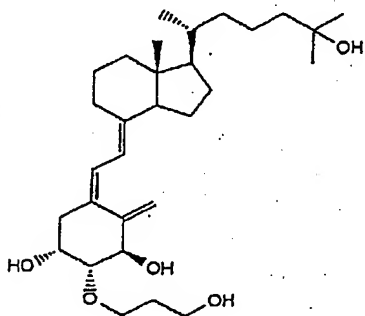
5

所注入することも可能である。本発明のビタミンD誘導体の投与量は、適応疾患、症状等により異なるが、kg体重あたり0.0001から100 μ gが好ましい。

【0019】

【実施例】以下に本発明の実施例を示す。実施例で用いた本発明の薬剤は、2 β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃である。

【化3】



【0020】生後約10週の日本白色野兎にネブター麻酔下、下腿骨内側に約2cmの皮切を加えた。骨膜にも同様の切開を加えた後、全周にわたって注意深く骨膜を剥離した。下腿骨骨幹部内側より4本のスクリューを刺入後、2本目と3本目のスクリュー間でギグリ鋸を用いて骨切りし、創外固定器(Orthofix M-100)を装着して切開部を閉鎖した。10日間の待機期間後、1mm/日の延長速度で10日間の骨延長(10mm)を行った。本発明の薬剤の投与は骨延長を開始した日より行い、投与量0.05および0.01 μ g/kgで週2回皮下投与した。薬剤投与後1週間ごとに二重X線骨量測定装置を用いて骨量を測定した。

【0021】図1に骨延長終了後よりの延長部位における骨量の経時的な変化を示した。溶媒のみを投与した対照群の骨量は延長終了後3週目まで増加し、その後徐々に減少するパターンが得られた。本発明の薬剤投与により骨延長部位の骨量は対照に比較して有意に増加し、その効果は用量依存的であった。また、本発明の薬剤の0.05 μ g/kg投与群では骨量増加のピークが2週目に認められるようになり、対照群よりも骨量増加がよ

6

り早期に現れることが判明した。

【0022】一般に、骨の強度は骨量の増加と正の相関を示すことが知られているので、この結果は本発明の薬剤を投与したことにより、骨延長部位の力学的強度を増加させたことを示すものである。また、本発明の薬剤の投与により骨量増加のピークが早期に出現することから、本発明の薬剤により骨延長後の治癒過程が促進されることを明確に示している。

【0023】図2に、骨延長終了後3週目の時点における対照と本発明の薬剤の0.05 μ g/kg投与動物のX線像を示した。対照群では骨延長部位に薄い陰影を観察するだけであったが、本発明の薬剤投与動物ではこの陰影が濃く、本発明の薬剤投与によって骨量の増加、すなわち治癒が顕著に促進されているのが視覚的にも確認できた。

【0024】延長終了後、患者の安静期間を経て徐々に荷重をかけるはじめる、いわゆるリハビリテーションに移行するまで、通常数週間から数カ月を要する。その移行時期はX線撮影像所見から決定されるものであり、この視覚的な決定時期をより早く見極めることができれば治療期間の短縮につながる。

【0025】以上の結果より、本発明の薬剤はウサギ骨延長モデルにおける骨延長部分(骨欠損部分)の治癒過程を促進し、早期に骨の力学的強度を増加させることで治療期間の短縮を可能とする薬剤であることが明らかとなった。この効果は骨延長のみならず、例えば骨折や骨欠損部位の修復、あるいは骨切り術施行後の骨の癒合等にも有用である。

【0026】

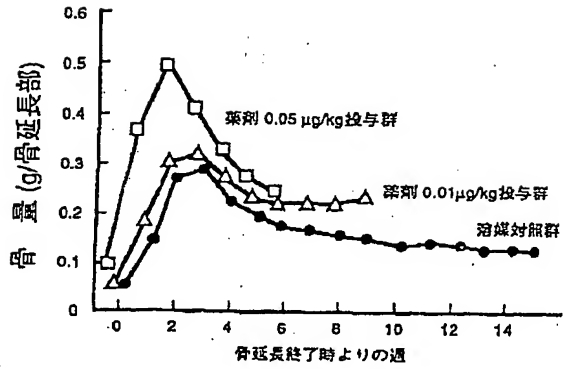
【発明の効果】本発明の活性型ビタミンDおよびその誘導体を有効成分として含有する薬剤は、骨延長、骨切りあるいは骨折、骨欠損など、骨組織の破壊を伴う疾患の治療あるいは再発防止などのより積極的な治療に非常に有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】ウサギ骨延長モデルにおける骨延長終了時よりの骨延長部位骨量の経時的変化を示す図である。

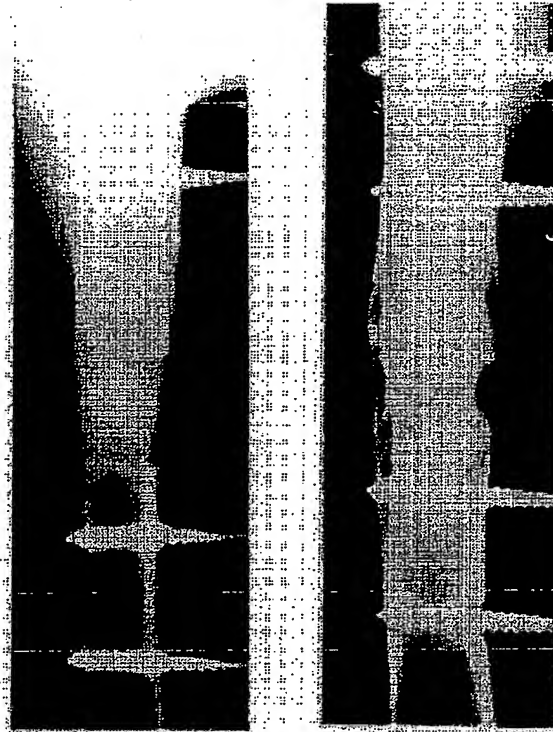
【図2】溶媒対照動物と本発明の薬剤投与動物の骨延長終了後3週目のX線写真である。

【図1】



【図2】

図面代用写真



対照群

薬剤投与群